



## 营养与健康所王兰研究组合作揭示UHRF1调控急性髓系白血病的机制

文章来源：上海营养与健康研究所 | 发布时间：2022-10-31 | [【打印】](#) [【关闭】](#)

2022年10月27日，国际学术期刊Cell Research在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所王兰研究组合作发表的题为“Targeting UHRF1-SAP30-MXD4 axis for leukemia initiating cell eradication in myeloid leukemia”的最新研究成果。该研究阐明了UHRF1在急性髓系白血病（Acute myeloid leukemia, AML）发展和维持过程中的作用机制并筛选得到针对UHRF1的特异小分子抑制剂，为AML临床治疗提供了理论基础和潜在的诊疗策略。

AML是一种造血干/祖细胞异常的克隆性疾病，其特征是骨髓中未成熟髓系细胞增多。AML是成人中最常见的急性白血病，AML患者的5年总生存率为25-40%。对于不适合高强度化疗的老年患者和复发或难治性AML患者，其预后更差。尽管目前化疗仍然是许多AML患者的主要治疗方法，但AML患者的常规化疗常常不能有效地针对AML起始细胞。因此，迫切需要新的治疗策略以针对AML起始细胞的自我更新。

在本研究中，研究人员发现UHRF1在AML患者细胞中显著性高表达，UHRF1的高表达与AML患者预后差具有显著相关性。研究人员利用Uhrf1条件性敲除小鼠模型发现，Uhrf1缺失显著延缓AML的发生、维持和发展，并显著抑制AML起始细胞的自我更新。机制上，研究人员通过在不同类型AML细胞RNA-seq数据分析发现，敲低UHRF1能显著富集MYC、E2F和G2/M等信号通路。结合CUT&Tag和DNA甲基化分析发现，UHRF1通过降低靶基MXD4的DNA甲基化水平从而促进MXD4的表达。作为MYC的拮抗剂，MXD4的高表达能显著抑制MYC下游信号通路。研究人员发现在小鼠AML细胞中同时敲低Uhrf1和Mxd4，Mxd4能显著恢复Uhrf1敲低所引起的白血病起始细胞降低和AML小鼠生存期延长。为了进一步研究UHRF1如何调控靶基因MXD4的表达，研究人员通过质谱分析发现UHRF1与SAP30相互作用，并证实位于UHRF1-SRA结构域上的G572和F573位

点能够与SAP30直接相互作用。当在UHRF1敲低的AML细胞中对这些位点进行突变后，会导致靶基因MXD4的DNA甲基化水平降低及其表达升高，同时显著延缓小鼠AML生存期。研究人员还发现，在AML细胞中SAP30通过与UHRF1相互作用共同调节靶基因MXD4的结合，从而影响其表达与AML细胞的增殖。

为了研究UHRF1在AML中的靶向治疗效果，研究人员利用分子模拟结合深度学习的方法筛选获得了可特异性抑制UHRF1-SRA结构域与半甲基化DNA结合的小分子抑制剂UF146，并发现UF146能显著抑制小鼠AML起始细胞和AML病人原代细胞增殖及自我更新能力。研究人员发现，UF146能通过抑制靶基因MXD4的DNA甲基化从而促进其表达水平。最后，研究人员发现经过UF146处理过的小鼠AML生存期显著延缓，PDX实验表明UF146对AML病人来源的异种移植模型中具有显著治疗效果。综上所述，该研究揭示了UHRF1通过AML起始细胞调控AML的发生和发展，研究针对UHRF1的小分子抑制剂可能对临床AML的治疗具有重要指导意义。

中国科学院上海营养与健康研究所王兰研究员、中国科学院上海药物研究所郑明月研究员、上海交通大学医学院附属瑞金医院孙晓建研究员和中国科学院分子细胞科学卓越创新中心刘小龙研究员为该论文通讯作者，中国科学院上海营养与健康研究所博士后胡成龙、博士后陈冰怡、博士生李子娟、中国科学院上海药物研究所博士生杨天标和中国科学院上海营养与健康研究所博士生徐春晖为该论文第一作者。这项工作得到了多家医疗和科研单位合作者的大力支持，包括上海交通大学医学院附属瑞金医院的陈赛娟院士、陈竺院士，上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心沈树红主任医师，上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院常春康主任医师和吴凌云主任医师，复旦大学附属肿瘤医院张群岭主任医师等。此课题得到了国家自然科学基金委、科技部、中国科学院和医学基因组学国家重点实验室的资助。

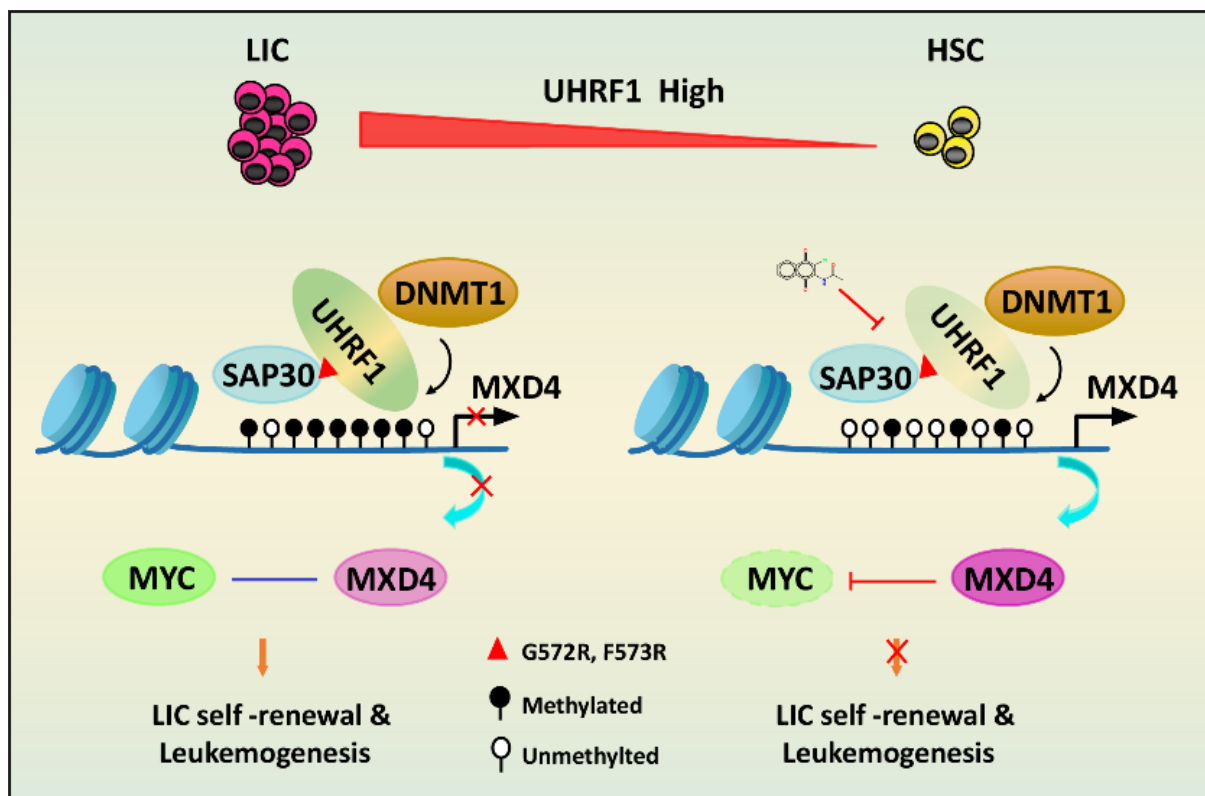


图. UHRF1调节AML的分子机制示意图。



原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00735-6>  
(<https://www.nature.com/articles/s41422-022-00735-6>)

版权所有 © 2016 中科院上海分院 沪ICP备 05000140号 网站标识  
码:bm48000030  
Copyright 2016 All Rights Reserved, Chinese Academy of  
Sciences Shanghai Branch



(<https://bszs.cmethod=show>)

